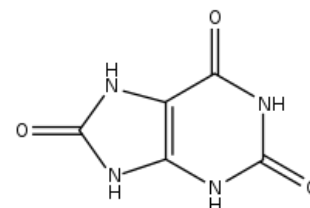


Poruchy metabolismu kyseliny močové

Význam močové kyseliny

U člověka, opic, plazů a ptáků je konečným produktem metabolismu *DNA* a *RNA* a též volných nukleotidů (*ATP*, *GTP*, *cAMP*, *NAD⁺*, *NADP* a *FAD*). Močová kyselina má antioxidační účinky a chrání buňky proti kyslíkovým radikálům. Rovněž inhibuje oxidaci askorbové kyseliny.

Podle jedné teorie (Ames, 1983) jedinci s vyššími hodnotami urikemie mají vyšší inteligenci, mají nižší incidenci nádorových onemocnění a dožívají se vyššího věku. Má to však nevýhodu v tom, že močová kyselina je ve vodě velmi málo rozpustná, při pH **7,4** je většina ve formě **mononatriumurátu**, který tvoří nasycený roztok (při 37 °C) v plasmě už při koncentraci 420 μmol/l.



Kyselina močová

Metabolismus

Biosyntéza močové kyseliny je spojena s **tvorbou purinů**. Klíčovým metabolitem je **5-fosforibosyl-1-pyrofosfát** (= **PRPP**), který vzniká z ribóza-5-fosfátu a ATP. (PRPP je také meziprodukt při syntéze *NAD⁺* a *NADP⁺* a pyrimidin nukleotidů). PRPP pak dále reaguje s glutaminem za vzniku 5-fosforibosyl-1-aminu. Tento dává přes řadu intermediátů postupně základ purinového jádra přibíráním atomů C, N a H z glycinu, *N*₅,*N*₁₀-methylen tetrahydrofolátu, aspartátu a *N*₁₀-formylfolátu; vzniká tak **inosinmonofosfát** (IMP). Tento „ústřední“ metabolit se může nyní přeměnit přes další intermediáty na **adenosinmonofosfát** (AMP) eventuálně na **guanosinmonofosfát** (GMP), nebo může být katabolizován přes inosin.

U savců jsou hlavním místem biosyntézy purinových nukleotidů *játra*. Na rozdíl od nich mozek částečně potřebuje exogenní puriny, erytrocyty a polymorfonukleáry nedovedou tvořit PRPP vůbec, lymfocyty je tvoří v malé míře. **De novo** syntéza IMP potřebuje energii *6 mol ekvivalentu ATP* plus glycin, glutamin, methenyl-FH₄ a aspartát. Pro organismus je proto výhodné, aby intermediáty katabolismu nukleotidů byly znovu použity k resyntéze nukleotidů a nukleových kyselin (**salvage pathway** = využití odpadu). Tento proces *spotřebovává* fosforibosylpyrofosfát (PRPP), který reaguje s volnými purinovými bazemi a za katalýzy hypoxanthin-guanin-fosforibosyltransferasy (HGPRT) a adenin-fosforibosyltransferasy se znovu tvoří molekuly příslušných nukleotidů. PRPP je jak substrátem tak aktivátorem PRPP-glutamyl-amidotransferasové reakce, která iniciuje syntézu purinových nukleotidů. Nedostatek PRPP způsobuje proto snížení produkce purinových nukleotidů.

Biosyntéza pyrimidinových nukleotidů se děje z podobných prekurzorů, rozdíl je v tom, že ribosa-5-fosfát, který je u purinových bazí na začátku syntézy, u pyrimidinových bazí se dostává do molekuly v pozdějších reakcích. **Tvorba pyrimidinového kruhu** vychází z karbamoylfosfátu přes řadu metabolitů jako je orotová kyselina, vzniká orotidinmonofosfát (OMP), uridinmonofosfát (UMP), který dále poskytuje uridindifosfát (UDP) a uridin trifosfát (UTP), ten pak cytidintrifosfát (CTP) a nebo thymidinmonofosfát (TMP).

Inhibitory syntézy purinů a pyrimidinů

Inhibice tvorby tetrahydrofolátových sloučenin

Pro metabolismus nukleotidů jsou nutné dva ve vodě rozpustné vitaminy: kyselina listová a vitamin B₁₂. Metabolická funkce listové kyseliny spočívá v tom, že může předávat sloučeninám jednouhlíkové jednotky (methyl-, methylen-). K tomu účelu však musí být převedena na tetrahydroderiváty (FH₄) (*N*₅-methyl- nebo *N*₅, *N*₁₀-metylen- nebo *N*₅-methyliden-tetrahydrofolát). Posledně jmenovaný předává svoji CH₃- skupinu na homocystein za vzniku methioninu. Reakci katalyzuje homocystein-methyltransferasa, která jako kofaktor potřebuje vitamin B₁₂. Methionin reakcí s ATP poskytuje aktivní S-adenosylmethionin, který je donorem methylové skupiny.

Účinek **antifolátů** (léků blokujících syntézu tetrahydrofolátů) je následovný:

Bakterie si dovedou listovou kyselinu tvořit samy. Proto podání chemoterapeutik na bazi p-aminobenzoové kyseliny (PABA) jako jsou sulfonamidy (sulfanilamid) vede k inkorporaci sulfonamidu do tvořené molekuly folátu na místo PABA. Vzniklý folátový analog nemá účinky skutečné listové kyseliny a proto dochází k *zastavě růstu bakterií*. Člověku, který listovou kyselinu přijímá v potravě jako vitamin (nemůže ji syntetizovat z PABA) sulfonamidy neškodí.

Naproti tomu metotrexát, který je inhibitorem dihydrofolát reduktázy (mění FH₂ na FH₄), působí na tento enzym jak *u bakterií* tak *u člověka*. Proto metotrexát *nemůže být využit jako antibiotikum*. Používá se však jako kancerostatikum. Jsou jim totiž postiženy nejvíce buňky s výraznou proliferační aktivitou (kdy je maximální syntéza DNA "de novo") tedy především buňky nádorové. Pochopitelně v menší míře jsou postiženy i buňky nenádorové, zvláště ty, které mají rychlý obrát (buňky kostní dřene). Proto je třeba při agresivní protinádorové terapii kontrolovat hladinu metotrexátu a při jeho přetrvávajících zvýšených hodnotách podat antidotum, kterým je formyltetrahydrofolát (leukovorin), tedy produkt jehož syntézu metotrexát inhiboval.

Syntetická analoga purinů a pyrimidinů

Příklady analog, které se používají v protinádorové terapii.

5-Fluorouracil, 6-thioguanin, 6-merkaptopurin, 5-nebo 6-azauridin, azacytidin

Jiná jako *azathioprin*, který je metabolizován na 6-merkaptopurin, tlumí proliferaci imunokompetentních buněk a používá se pro *potlačení rejekce transplantovaných orgánů*.

Purinový analog 4-hydroxypyrazolopyrimidin (*allopurinol*) brzdí nejen de novo syntézu purinů, ale též aktivitu xanthinoxidázy a tím přeměnu xanthinu na močovou kyselinu a používá se proto při léčení hyperurikemie.

Poruchy metabolismu purinů a pyrimidinů

Hyperurikemie

Hyperurikemie znamená zvýšení urátů v plasmě


- u mužů nad 420 $\mu\text{mol/l}$,
- u žen nad 380 $\mu\text{mol/l}$.

Klinické příznaky spočívají ve vypadávání **krystalků mononatriumurátu** z roztoku v jejich usazování v tkáních (klouby, ledviny), což může vést k zánětlivé reakci (vcestování fagocytů) jako je **dnavá artritida** nebo v měkkých tkáních urátové usazeniny – **tofy**. Močová kyselina je konečným metabolitem purinů, nikoliv pyrimidinů, tyto jsou degradovány na deriváty ve vodě relativně dobře rozpustné.

Fagocytóza krystalů mononatriumurátu granulovanými leukocyty vede k intracelulárnímu zvýšení laktátu a k uvolnění lysosomálních enzymů. Proteolytické enzymy navodí též aktivaci kininu (příčina bolesti). Lysosomální enzymy v synoviálních buňkách způsobují destrukci kloubní chrupavky.

V ledvině mohou být poškozeny tubuly a vzniká *urátová nefropatie*. Častá je tvorba močových konkrementů z krystalků kyseliny močové (uricit) nebo močanu amonného (při pH moče kolem 5 je rozpustnost urátů velmi nízká – 150 mg/l, alkalizací na 7,6 výrazně stoupá: 1500–2000 mg/l).

Dospělý člověk vylučuje močí denně 400–600 mg

 *Podrobnější informace naleznete na stránce Arthritis uratica.*

Příčiny hyperurikemie

Primární způsobená nadprodukcí i zvýšenou exkrecí močové kyseliny pro poruchy enzymu fosforibosyl-pyrofosfát syntetasy

bud' pro zvýšení V_{\max} nebo pro resistenci k inhibici zpětnou vazbou nebo při nízké K_m vůči ribosa-5-fosfátu.

nebo parciální či totální (*Lesch-Nyhanův syndrom*) deficit hypoxanthin-guanin-fosforibosyltransferasy, co způsobuje zvýšenou koncentraci intracelulárního PRPP pro nemožnost ho využít k reutilizaci při "de novo" syntézy nukleotidů. PRPP je pak zvýšeně katabolizován na močovou kyselinu.

Allopurinol (strukturální analog hypoxanthinu) je přeměněn xanthinoxidázou na oxypurinol (alloxanthin), který se pevně váže na enzym a zabrání tak jeho další katalytické aktivitě. Allopurinol je tedy „sebevražedný“ inhibitor xanthinoxidázy, snižuje koncentraci močové kyseliny v krvi a tím i v jiných tekutinách (např. synoviální). Množství vylučovaných urátů klesá, stoupá vylučování o něco lépe rozpustného hypoxanthinu a xanthinu. Kromě toho konečným metabolitem není jeden produkt, ale tři, takže klesá riziko převýšení konstanty rozpustnosti, který by byl v případě jednoho konečného produktu.

Sekundární hyperurikemie je způsobena zvýšeným odpadem buněk (např. při leukémii) nebo poruchou zpětného transportu v ledvinových tubulech (např. při laktacidóze kompetuje laktát v renálním tubulu s urátem o zpětnou resorpci).

Hypourikemie

Může být způsobena deficitem xanthinoxidázy. Je spojena se zvýšeným vylučováním xanthinu močí a výskytem xanthinových močových konkrementů.

Imunologická nedostatečnost

Na základě defektu *adenosindeaminasy*. Jde o dědičné onemocnění, v jehož klinickém obraze je kombinovaná imunodeficeience (T i B-buněk) se zvýšeným vylučováním deoxyadenosinu.

Imunologická nedostatečnost pro dědičný deficit purin-nukleosid-fosforylázy je provázena deficiencí T-buněk, inosinurií, deoxyinosinurií, guanosinurií, deoxyguanosinurií a hypourikemií.

Orotová acidurie

Chybí *orotát-fosforibosyltransferasa* nebo *orotidyldekarboxylasa*. Vzniká nedostatek produkce pyrimidinů a tím je opožděn normální vývoj. Je spojena i s megaloblastickou anemií. Podávání uridinu obchází metabolický blok. Z uridinu vzniká uridinmonofosfát, z kterého se pak tvoří další deriváty (pyrimidinové nukleotidy).

Otázky a Kazuistiky

 Autorské otázky a kazuistiky naleznete na stránce *Poruchy metabolismu kyseliny močové – Otázky a kazuistiky*